

Leszek Czupryniak¹, Grzegorz Dzida², Janusz Gumprecht³, Przemysław Jarosz-Chobot⁴,
Tomasz Klupa⁵, Małgorzata Szelachowska⁶, Bogumił Wolnik⁷, Albert Syta⁸

¹Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrzu

⁴Klinika Diabetologii Dziecięcej Śląskiego, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Katedra Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁷Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

⁸Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Kliniczna wartość glarginy 300 j./ml na podstawie badań randomizowanych oraz codziennej praktyki lekarskiej

Clinical value of glargine 300 U/mL based on randomized
trials and routine medical practice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czupryniak L, Dzida G, Gumprecht J et al. Clinical value of glargine 300 U/mL based on randomized trials and routine medical practice.

Clin Diabetol 2016; 5, 6: 203–207. DOI: 10.5603/DK.2016.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono dostępne dane dotyczące
najnowszego preparatu insuliny — glarginy 300 j./ml.

Słowa kluczowe: insulina, glargina, cukrzyca typu 2,
insulinoterapia

ABSTRACT

The paper presents available evidence on the clinical
use of glargine 300 IU/mL, the latest addition to the
diabetes care armamentarium.

Key words: glargine, type 2 diabetes, insulin therapy

Wstęp

Dostępność ekonomiczna nowoczesnych terapii
przeciw cukrzycowym w Polsce jest wciąż ograniczona.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Leszek Czupryniak

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tel.: +48 22 599 25 83

e-mail: leszek.czupryniak@wum.edu.pl

Nadesłano: 24.03.2017

Przyjęto do druku: 24.03.2017

Tak więc objęcie refundacją od 1 stycznia 2017 roku
nowego preparatu insuliny bazalnej, glarginy następnej
generacji, Toujeo® (insulina glargine 300 j./ml, Gla-300)
należy przyjąć ze szczególnym zadowoleniem. Toujeo®
to nowy preparat insuliny glargine wskazany w leczeniu
dorosłych chorych z cukrzycą, który został dopuszczony
do obrotu w lutym 2015 roku w Stanach Zjednoczonych
oraz w kwietniu 2015 roku w krajach Unii Europejskiej.
Zawiera insulinę glarginę w stężeniu 3 razy wyższym
niż w klasycznej postaci 100 j./ml. W niniejszym arty-
kule przybliżono informacje na temat tego preparatu
zebrane na podstawie randomizowanych badań kli-
nicznych wykonanych przed dopuszczeniem leku do
obrotu oraz zaprezentowano dostępne dane z badań
obserwacyjnych.

Insuliny bazalne, stan obecny

Najczęściej stosowaną insuliną bazalną w Polsce
jest wciąż insulina izofanowa (NPH). Pomimo wielu
ograniczeń wynikających z jej postaci farmaceutycznej
oraz profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicz-
nego (PK/PD, *pharmacokinetic/pharmacodynamic*) jest,
ze względu na pełną refundację, najtańszą opcją insuli-
noterapii. Dostępne na rynku długodziałające analogi,
takie jak glargina 100 j./ml (Gla-100) (Lantus, Sanofi;

Abasaglar, Eli Lilly) oraz detemir (Levemir, Novo Nordisk), wciąż stosuje się rzadko, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 2. Taki stan rzeczy wynika głównie z ekonomicznej strony terapii, ponieważ długodziałające analogi, w przeciwieństwie do insulin ludzkich, są objęte jedynie częściową refundacją, z 30-procentową odpłatnością dla pacjentów. Takie ograniczenia powodują, że pacjenci z cukrzycą typu 2, niewyrównani przy stosowaniu leków doustnych, u których należy włączyć insulinoterapię, nie mogą otrzymać refundowanych analogów długodziałających.

Nowe analogi o jeszcze bardziej wydłużonym czasie działania i spłaszczonym profilu PK/PD — glargina 300 j./ml (Toujeo, Sanofi), degludec (Tresiba, Novo Nordisk) — wciąż stanowią nowość na polskim rynku i są rzadko stosowane. Objęcie refundacją produktu leczniczego Toujeo stwarza możliwości większego upowszechnienia tej nowoczesnej terapii. Należy pamiętać, że ograniczenia refundacji pozostają takie same jak w przypadku pozostałych analogów długodziałających i dodatkowo dotyczą tylko osób dorosłych.

Farmakokinetyka i farmakodynamika glarginy 300 j./ml

Mechanizm wydłużonego działania glarginy, niezależnie od jej koncentracji, polega na precypitacji w obojętnym pH płynu śródtkankowego tkanki podskórnej i tworzeniu zwartego depot [1]. Dzięki 3-krotnie większej koncentracji objętość wstrzyknięcia Gla-300 jest o 2/3 mniejsza w porównaniu z Gla-100. Konsekwencją tego jest zmniejszenie pola powierzchni podskórnego depot leku o połowę [2]. Powoduje to spowolnienie uwalniania glarginy do krążenia. Dzięki temu Gla-300 charakteryzuje się odmienną od Gla-100 farmakokinetką i farmakodynamiką (PK/PD). Profil działania jest łagodniejszy i wydłużony, a działanie leku trwa powyżej 24 godzin [3, 4]. W wyniku wydłużonego czasu pozostawiania Gla-300 w tkance podskórnej jest ona bardziej narażona na inaktywację, czego następstwem jest zmniejszenie jej dostępności biologicznej. Podobny mechanizm obserwowano wcześniej w przypadku insuliny NPH [5].

W badaniu w stanie równowagi (jednośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym, skrzyżowanym) 30 pacjentów z cukrzycą typu 1 otrzymywało dawki 0,4; 0,6 j./kg mc. Gla-300 lub 0,4 j./kg mc. Gla-100 [6]. Wyniki uzyskane w tym badaniu pokrywają się z rezultatami badania pojedynczej dawki. Profil insulinemii w przedziale dawkowania (24 godz.) był stabilniejszy i równomierniej rozłożony niż dla Gla-100. Ponadto amplituda wahań stężenia insuliny była mniejsza dla Gla-300 niż dla Gla-100.

Pod względem parametrów farmakodynamicznych Gla-300 w stanie równowagi charakteryzowała się

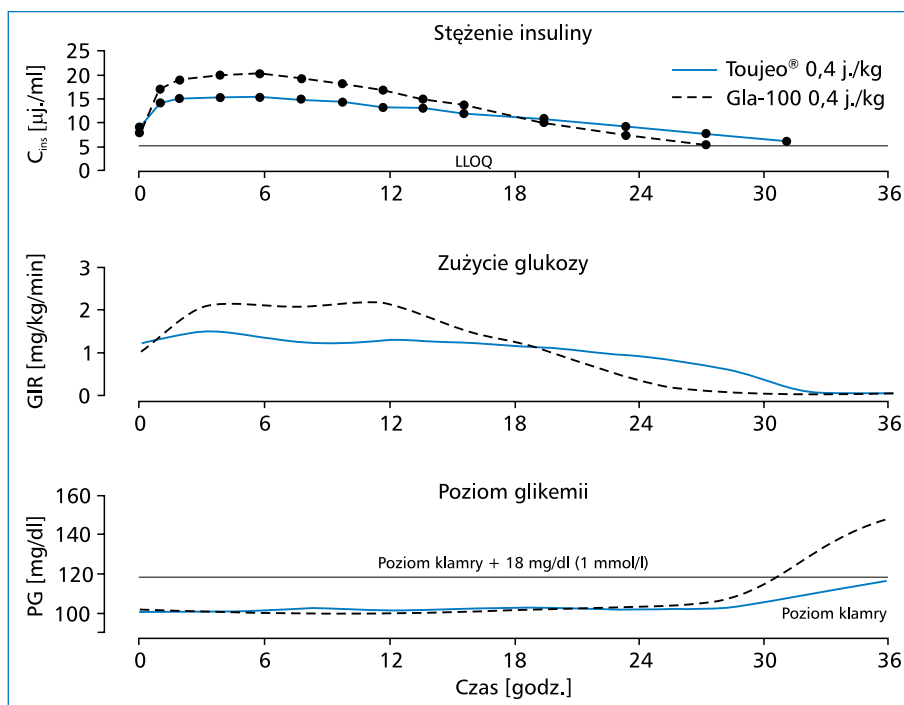
stabilniejszym, równomierniej rozłożonym w ciągu 24 godzin obniżeniem glikemii. Po podaniu ostatniej dawki aktywność hipoglikemizująca trwała dłużej i zakładany poziom klamry euglikemicznej ≤ 105 mg/dl dla dawki 0,4 i 0,6 j./ml utrzymywał się powyżej 24 godzin (odpowiednio 29,5 oraz 32,3 godz.) (ryc. 1).

Insulina bazalna w cukrzycy powinna zapewnić w miarę stabilne obniżenie glikemii przy jak najmniejszej zmienności w ciągu doby oraz międzydobowej. Ponadto zmienność międzyosobnicza efektu hipoglikemizującego powinna być jak najmniejsza. Powyższe parametry dla Gla-300 były badane w randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 50 pacjentów z cukrzycą typu 1 [7]. Parametry uzyskane w klamrze euglikemicznej wskazują na równomierne rozłożenie efektu hipoglikemizującego w ciągu doby. Wskazuje na to analiza zużycia glukozy (AUC_{GIR}) w następujących po sobie okresach 6-godzinnych. Współczynnik zmienności efektu w ciągu 24 godzin (fluktuacje) wynosił 1 mg/kg/min, uśredniony współczynnik zmienności $GIR-AUC_{0-24h}$ dla poszczególnych pacjentów wynosił 33%, natomiast ten sam współczynnik dla zmienności międzyosobniczej wynosił 43% (ryc. 2).

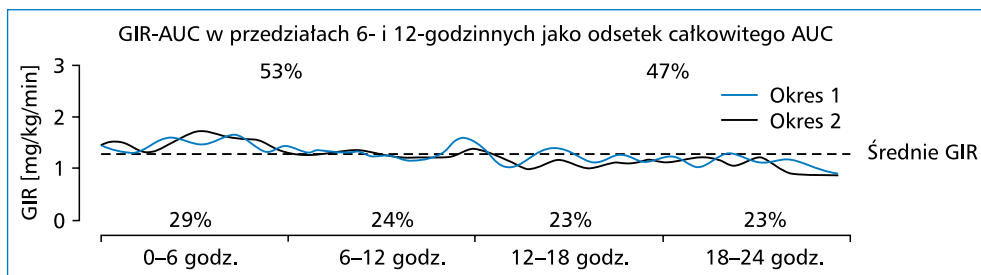
Pozwala to na uzyskanie stabilniejszej kontroli glikemii przez pełne 24 godziny. Mniejsze wahania glikemii w ciągu doby są korzystniejsze, ponieważ, jak wiadomo z licznych badań, mniejsza zmienność glikemii wpływa na ograniczenie uszkodzenia naczyń, zmniejszając ryzyko powikłań naczyniowych cukrzycy [8–10].

Kliniczna ocena wartości glarginy 300 j./ml

Ocenę skuteczności działania Toujeo® przeprowadzono w szeroko zakrojonym programie badań klinicznych pod nazwą EDITION [11–14]. Obejmował on 4 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne fazy 3., przeprowadzone w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tych badaniach było wykazanie nie niższej skuteczności (*non-inferiority*) Toujeo® w porównaniu z insuliną glarginą 100 j./ml pod względem redukcji stężenia HbA_{1c} . We wszystkich badaniach EDITION pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty. Ponadto w fazie przedłużonej o 6 miesięcy obserwacji wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 wyrównanie cukrzycy utrzymało się na niezmiennym poziomie aż do zakończenia obserwacji. W 12. miesiącu stężenie HbA_{1c} w grupie leczonej Toujeo® było istotnie niższe niż w grupie otrzymującej glarginę 100 j./ml. (średnia różnica najmniejszych kwadratów: $-0,10\%$, 95% CI: $-0,18$ do $-0,02\%$; $p = 0,0174$) [15]. Wynik ten uzyskano bez dalszego zwiększania dawki od 6. do 12. miesiąca.



Rycina 1. Parametry PK/PD Gla-300 vs. Gla-100 w stanie równowagi [6]



Rycina 2. Rozkład efektu hipoglikemizującego w czasie [7]

W badaniach EDITION zaobserwowano, że do uzyskania porównywalnego wyrównania cukrzycy należało zastosować dawkę Toujeo® wyższą o 10–18% niż w przypadku glarginy 100 j./ml. Różnice w wielkości dawki mogą wynikać z kilku faktów. Po pierwsze, powodem mogą być opisane powyżej różnice we właściwościach PK/PD obu preparatów, które wpływają na charakter działania tych insulin. Uzyskanie płaskiego, równomierne rozłożonego w czasie 24 godzin działania, co jest pożądaną cechą insuliny bazalnej, powoduje, że przy zastosowaniu porównywalnych dawek działanie może okazać się słabiej wyrażone w porównaniu z insulinami wykazującymi bardziej lub mniej wyraźny szczyt działania. Jednak korzyści płynące z płaskiego i wydłużonego działania, takie jak stabilne obniżenie glikemii,

mniejsza jej zmienność, a przede wszystkim mniejsze ryzyko hipoglikemii (szczególnie nocnych), równoważą ewentualną konieczność zastosowania większej dawki. Po drugie, różnice w wielkości dawki mogą wynikać z charakteru badań programu EDITION i założeń ich protokołu, w którym określono bardzo rygorystyczne cele [dążenie do glikemii na czczo w przedziale 4,4–5,6 mmol/l (80–100 mg/dl)] oraz z zastosowanego modelu terapii — leczenia do celu (*treat-to-target*), który do osiągnięcia zakładanego wyrównania wymuszał podawanie dużych dawek insuliny, zwykle niestosowanych w codziennej praktyce lekarskiej. Po trzecie, populacja pacjentów włączonych do badań programu EDITION była bardzo homogenna, ograniczona do pacjentów spełniających kryteria włączenia i wykluczenia.

Taki dobór badanych sprzyja uzyskaniu wiarygodnych wyników w ocenie skuteczności leczenia, które jest niezbędne przy uzyskiwaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, lecz niekoniecznie odzwierciedla późniejszą sytuację po wprowadzeniu leku do obrotu. Należy nadmienić, że w badaniach EDITION przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2 wykluczano możliwość stosowania pochodnych sulfonilomocznika, które w Polsce, obok metforminy, stanowią podstawowy sposób doustnego leczenia cukrzycy.

Zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego wskazują na równoważność stosowanych dawek jednostka za jednostką w momencie zamiany terapii z glarginą 100 j./ml na Toujeo®. W dalszej części czytamy, że: „w celu osiągnięcia zamierzonego stężenia glukozy w osoczu może być konieczne podanie większej (o około 10 do 18%) dawki produktu leczniczego Toujeo®”. Zapis ten jest odzwierciedleniem opisanych powyżej obserwacji z badań programu EDITION, które nie muszą znaleźć swojego odzwierciedlenia w codziennej praktyce lekarskiej.

Glarginą 300 j./ml w badaniach codziennej praktyki klinicznej

Dane uzyskane z badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych nie potwierdziły istnienia różnic w dawkowaniu pomiędzy glarginą 300 j./ml a glarginą 100 j./ml u chorych z cukrzycą typu 2, którzy zmienili terapię z innej insuliny bazalnej (chorzy byli leczeni: 7,8% NPH, 65,9% insuliną glargine 100 j./ml, 25,1% insuliną detemir) na Toujeo®. W badaniu tym zmiany leczenia z innej insuliny bazalnej na Toujeo® dokonywano z powodu m.in. braku skuteczności leczenia oraz występowania hipoglikemii [16]. W przytaczanym badaniu stwierdzono, że dawka insuliny po wspomnianej zamianie nie zmieniła się istotnie, natomiast nastąpiło ograniczenie liczby wklęć na dobę — przed zamianą terapii na Toujeo® 43,2% chorych stosowało insulinę bazalną 2 razy dziennie, po zamianie jedynie 9,8%. Dawkowanie u chorych, którzy przed zamianą stosowali insulinę bazalną 1 lub 2 razy dziennie, nie zmieniło się istotnie. U stosujących insulinę raz dziennie dawka przed zamianą wynosiła 0,53 j./kg, po zamianie 0,56 j./kg (różnica 0,03 j./kg, $p = 0,684$), a u przyjmujących insulinę 2 razy dziennie dawka przed zamianą wynosiła 0,94 j./kg, po zamianie 0,76 j./kg (różnica -0,18 j./kg, $p = 0,230$). Warto odnotować, że nastąpiło istotne statystycznie obniżenie stężenia HbA_{1c} o 0,96%, $p < 0,0001$, a liczba hipoglikemii była istotnie statystycznie niższa, RR = 0,23, $p < 0,0001$.

Podsumowując, dane z codziennej praktyki klinicznej potwierdzają, że zamiana z innej insuliny bazalnej na Toujeo® nie wpływa na zwiększenie dawki, natomiast istotnie wpływa na obniżenie HbA_{1c} i zmniejsze-

nie liczby hipoglikemii, co jednoznacznie wskazuje na korzyści płynące z zastosowania Toujeo zamiast obecnie dostępnych insulin bazalnych.

Dyskusja

Jak zatem wyjaśnić ten paradoksalny konflikt danych? Wynika on prawdopodobnie z różnego podejścia do leczenia pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych i codziennej praktyce lekarskiej. W badaniach klinicznych dąży się do uzyskania zakładanego celu glikemicznego, zwracając mniejszą uwagę na występowanie hipoglikemii, których obecność niejednokrotnie jest oceniana jako punkt końcowy. Implikuje to stosowanie relatywnie dużych dawek insuliny. Natomiast w codziennej praktyce, co podkreślają zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku [17], ryzyko hipoglikemii determinuje cel terapeutyczny u konkretnego pacjenta. Jest to zgodne z zasadą indywidualizacji celów i metod leczenia cukrzycy obecną także w międzynarodowych wytycznych [18]. W związku z tym stosowanie insuliny w warunkach codziennej praktyki jest nieco inne niż w prezentowanych wynikach badań randomizowanych i dane z codziennej praktyki lepiej odzwierciedlają ostateczne efekty leczenia pacjentów z cukrzycą.

Podobne różnice istnieją także pomiędzy innymi insulinami bazalnymi (np. przy zastosowaniu insuliny detemir do uzyskania podobnego wyrównania cukrzycy jak w przypadku glarginy wymagana jest dawka wyższa średnio o 35%) [19–21]. W tym przypadku również wykazano rozbieżności pomiędzy wynikami badań randomizowanych i zastosowaniem w codziennej praktyce. Pomimo zwiększonego zapotrzebowania na insulinę detemir w porównaniu z glarginą do osiągnięcia tej samej skuteczności w warunkach badań klinicznych, dawki obu leków stosowane w codziennej praktyce są podobne [22, 23].

Korzyścią z bardziej płaskiego i wydłużonego profilu farmakodynamicznego jest również ograniczenie ryzyka hipoglikemii, szczególnie nocnych. Jak wykazano w badaniach programu EDITION, Toujeo® zmniejsza częstość potwierdzonych (≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)) nocnych lub ciężkich hipoglikemii (mierzonych liczbą pacjentów doświadczających ≥ 1 epizodu) u pacjentów z cukrzycą typu 2 o średnio 25% (RR: 0,75; 95% CI: 0,68–0,83) oraz hipoglikemii ogółem (o dowolnej porze w ciągu 24 godz.) o 9% (RR: 0,91; 95% CI: 0,87–0,96). Efekt ten jest szczególnie widoczny w okresie rozpoczynania terapii, gdy pacjenci ustalają odpowiednią dla nich dawkę insuliny.

Ciężkie nocne hipoglikemie są szczególnie niebezpieczne, ponieważ pacjenci nie są ich świadomi, więc nie mogą podjąć odpowiednich działań korekcyjnych. Jak wykazano, zagraża to ich życiu (2-krotnie większe ryzyko zgonu) oraz powoduje uszkodzenie mózgu,

co wpływa na osłabienie zdolności poznawczych i rozwój demencji [24]. Występowanie hipoglikemii działa negatywnie na jakość życia pacjentów oraz ich funkcjonowanie społeczne [25, 26].

Dla pacjentów istotna jest także większa elastyczność dawkowania Toujeo® w porównaniu z innymi insulinami bazalnymi [27]. Pacjent nie musi dawkować leku w sztywnych 24-godzinnych przedziałach, lecz może wykonać wstrzyknięcie od 3 godzin przed do 3 godzin po zaplanowanej porze podania bez utraty skuteczności.

Mimo że oba produkty, Toujeo® oraz glargina 100 j./ml, zawierają tę samą substancję, ich profile się różnią, a różnica ta przekłada się na znaczące korzyści wynikające z zastosowania Toujeo®. Mają one wartość zarówno kliniczną, jak i ekonomiczną.

Ograniczeniem w ocenie przydatności klinicznej glarginy 300 j./ml jest brak badań porównawczych z innymi insulinami bazalnymi. Brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w tym obszarze kompensuje w pewnym zakresie metaanaliza sieciowa, zaprezentowana podczas 76. Sesji Naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, która odbyła się w Nowym Orleanie w 2015 roku [28]. W prezentacji tej Wang i wsp. przedstawili wyniki pośredniego porównania glarginy 300 j./ml z innymi komparatorami, obejmującymi glarginę 100 j./ml, insulinę detemir, insulinę NPH, insulinę degludec oraz mieszkanki insulin. Porównywanymi parametrami były: stężenie HbA_{1c}, wpływ na masę ciała oraz częstość hipoglikemii. W zakresie zmiany HbA_{1c} oraz wpływu na masę ciała nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi terapiami. W przypadku porównania w zakresie wpływu na nocne hipoglikemie (zdefiniowane jako jakiegokolwiek epizod — potwierdzony lub objawowy — występujący w nocy) wykazano 43-procentową redukcję ryzyka dla glarginy 300 j./ml w zestawieniu z glarginą 100 j./ml (RR = 0,57; 95% CI: 0,33–0,98), 79-procentową redukcję ryzyka w zestawieniu z insuliną NPH (RR = 0,31; 95% CI: 0,1–0,44) oraz 58-procentową redukcję ryzyka w zestawieniu z mieszkankami insulin (RR = 0,42; 95% CI: 0,21–0,81). Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdziły spójność otrzymanych wyników. Przy braku bezpośrednich porównań typu *head-to-head* rezultaty powyższej analizy mogą dać obraz możliwych korzyści wynikających z zastosowania glarginy 300 j./ml u pacjentów z cukrzycą.

Poszerzenie dostępności nowych opcji terapeutycznych sprzyja indywidualizacji terapii cukrzycy. Szersze wykorzystanie bezpieczniejszych metod terapii pozwala na poprawę wyrównania cukrzycy, która przekłada się

nie tylko na liczby w statystykach, ale na konkretne sytuacje życiowe pacjentów z cukrzycą.

PIŚMIENNICTWO

1. Pettus J., Santos Cavaola T., Tamborlane W.V. i wsp. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32: 478–496.
2. Sutton G., Minguet J., Ferrero C. i wsp. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14: 1849–1860.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Toujeo. www.ema.europa.eu. Dostęp: 07.02.2017.
4. Shiramoto M., Eto T., Irie S. i wsp. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 254–260.
5. Jorgensen K.H., Hansen A.K., Buschard K. Five fold increase of insulin concentration delays the absorption of subcutaneously injected human insulin suspensions in pigs. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000; 50: 161–167.
6. Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K. i wsp. New insulin glargine 300 Units•mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units•mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–643.
7. Becker R.H.A., Novotny I., Teichert L. i wsp. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 261–267.
8. Satya Krishna S.V., Kota S.K., Modi K.D. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013; 17: 611–619.
9. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15: 18381–18406.
10. Torimoto K., Okada Y., Mori H. i wsp. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12: 1.
11. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer M. i wsp. New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755–2762.
12. Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemer M. i wsp. New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–3243.
13. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. i wsp. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 386–394.
14. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. i wsp. New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; 38: 2217–2225.
15. Ritzel R., Roussel R., Giaccari A. i wsp. Glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla300) vs. glargine 100 U/mL (Gla100) in type 2 diabetes (T2DM) in a patient level metaanalysis of 1yr phase 3a EDITION studies. Prezentacja plakatu podczas ADA, 5–9 czerwca 2015, Boston, MA, USA. <http://app.core-apps.com/tristar-ada15/abstracts>. [1030-P].
16. Tong L., Wang H., Gupta S. i wsp. Effect of switching to insulin glargine 300 U/mL on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US. Plakat zaprezentowany podczas 14th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (WCIRDC); December

- 1–3 2016; Los Angeles, CA, USA. <http://www.kantarhealth.com/clinical-publications>.
17. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia Kliniczna* 2016; 5 (supl. A)
18. Inzucchi S.E., Bergenstal R.D., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.
19. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. i wsp. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.
20. Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J. i wsp. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1976–1987.
21. Swinnen S.G., Dain M.P., Aronson R. i wsp. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010; 33: 1176–1178.
22. Jakobsen M., Dalsgaard M., Hørmann M. i wsp. Insulin analogues dosing and costs — comparing real-life daily doses of insulin detemir and insulin glargine in type 2 diabetes patients. *BMC Endocr. Disord.* 2012; 25: 21.
23. McAdam-Marx C., Yu J., Bouchard J. i wsp. Comparison of daily insulin dose and other antidiabetic medications usage for type 2 diabetes patients treated with an analog basal insulin. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 191–201.
24. Feinkohl I., Aung P.P., Keller M. i wsp. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2014; 37: 507–515.
25. Brod M., Wolden M., Christensen T. i wsp. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 546–557.
26. Seaquist E.R., Anderson J., Childs B. i wsp. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 138.
27. Jeandidier N., Riddle M.C., Bolli G.B. i wsp. New insulin glargine 300 U/ml: efficacy and safety of flexible vs fixed dosing intervals in people with type 2 diabetes mellitus. Prezentacja plakatu podczas EASD 2014; <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18792>. [ePoster #961]. Dostęp: 07.02.2017.
28. Wang H., Zhang Q., Frois C. i wsp. Safety and efficacy of insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) — A Network Meta-analysis (NMA). Prezentacja ustna podczas ADA, 5–9 czerwca 2015, Boston, MA, USA. <http://app.core-apps.com/tristar-ada15/abstracts>. [99-OR].

